

چکیده

مقاومت دارویی چندگانه (MDR) مانع اصلی در شیمی درمانی موفق سرطان تخمدان محسوب می شود. مهار P-gp، عضوی از خانواده گیرنده های ABC راهکاری شناخته شده به منظور غلبه بر MDR در سرطان به شمار می رود. هدف از این مطالعه، بررسی کارایی و توانایی رویکرد ویرایش ژنی CRISPR/Cas9 به منظور ناک اوت بیان ژن ABCB1 (P-gp) در رده سلولی سرطان تخمدان مقاوم به آدریامایسین (A2780/ADR) و ارزیابی تغییرات حساسیت به دوکسوروبیسین (آدریامایسین) می باشد.

در مطالعه حاضر، 3 sgRNA هدفگیر اگزون های 4 و 5 ژن ABCB1 طراحی شدند. بعد از ترانسفکشن همزمان سلول های A2780/ADR با هر 3 sgRNA و متعاقباً غربالگری سلول ها با آنتی بیوتیک، سطح بیان ژن ABCB1 توسط آزمون quantitative real-time PCR (qRT-PCR) ارزیابی شد. کارایی سیستم CRISPR/Cas9 در ایجاد موتاسیون در جایگاه های هدف توسط آزمون Surveyor mismatch cleavage assay بررسی گردید. حساسیت دارویی به دوکسوروبیسین در سلول های ترانسفکت شده با آزمون MTT سنجیده شد. نتایج نشان داد سیستم CRISPR/Cas9 بیان ABCB1 را به صورت چشمگیری کاهش داده است. کاهش واضح بیان ژن ABCB1 همراه با افزایش حساسیت به دوکسوروبیسین در سلول های ترانسفکت شده با sgRNA هدفگیر ژن ABCB1 در مقایسه با سلول های کنترل بود.

نتایج این مطالعه نشان داد سیستم های مبتنی بر CRISPR قادر هستند به طور موثر منجر به کاهش بیان ژن هدف گردند و به عنوان ابزاری ایده آل و مقرون به صرفه به منظور ویرایش ژنی در سلول های هدف از جمله رده سلولی A2780/ADR و ترمیم فنوتیپ بیماری را استفاده گردند.

کلمات کلیدی: مقاومت دارویی، ABCB1، سرطان تخمدان، CRISPR/Cas9